

Rafał Zyśk¹, Maciej Krzakowski², Jacek Jassem³, Krzysztof Krzemieniecki⁴,
Piotr Potemski⁵, Piotr Wysocki²

¹Kancelaria doradcza *Health Economics Consulting* w Warszawie

²Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

³Uniwersytet Medyczny w Gdańsku

⁴*Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁵Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Szpital im. M. Kopernika w Łodzi

Istotność kliniczna korzyści terapeutycznej w ocenie leków przeciwnowotworowych

Clinical relevance of therapeutic benefit in anti-cancer drugs assessment

Adres do korespondencji:

Lek. Rafał Zyśk

Health Economics Consulting

ul. Słomińskiego 19 lok. 132

00-195 Warszawa

e-mail: rafal_zysek@tlen.pl

STRESZCZENIE

Wartości dodane nowych technologii medycznych mogą być definiowane w różny sposób. Podejście zorientowane na chorego nakazuje uwzględniać również istotność kliniczną i koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego. Dobrze zaplanowane badania kliniczne zapewniają najwyższy standard oceny skuteczności leczenia, co stanowiło uzasadnienie dla podjęcia przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej próby określenia minimalnych wartości istotnych klinicznie korzyści terapeutycznych oferowanych chorym z wybranymi nowotworami. Uzyskanie tych wartości powinno stanowić cel dla producentów leków przeciwnowotworowych oraz podmiotów planujących próby kliniczne. Wiarygodna weryfikacja oferowanych choremu korzyści terapeutycznych wydaje się być szczególnie trudna w przypadku podejmowania indywidualnych decyzji o finansowaniu leków w sytuacjach niestandardowych, które często dotyczą chorych z rzadkimi typami nowotworów, nowych schematów leczenia oraz stosowania leków poza wskazaniami rejestracyjnymi. W odpowiedzi na rosnącą potrzebę określenia najbardziej wartościowych technologii medycznych w warunkach ograniczonego budżetu płatnika w niektórych krajach wprowadzone zostały narzędzia, które ważąc w określony sposób skuteczność, toksyczność i koszt leku przeciwnowotworowego stają się efektywnymi mechanizmami opisującymi wartość dodaną ocenianej interwencji. Inicjują one dyskusję o optymalizacji wartości w opiece onkologicznej.

Słowa kluczowe: istotność kliniczna korzyści terapeutycznej, ocena technologii medycznych, ocena leków stosowanych poza wskazaniami rejestracyjnymi, *MediScore*, *Cancer Drugs Fund*, finansowanie leków przeciwnowotworowych, wczesny dostęp

ABSTRACT

The added values of new medical technologies can be defined in many different ways. Patient-oriented approach requires consideration of clinical relevance and cost necessary to obtain additional health effects. Well-designed clinical trials provide the highest standard in evaluating therapeutic effectiveness. Therefore, the American Society of Clinical Oncology has developed a document defining minimal — clinically relevant — therapeutic benefit offered to patients with selected tumors. Obtaining these values should be the aim for anti-cancer drug manufacturers and organizations designing clinical trials. However, reliable verification of patient's therapeutic benefits seems to be particularly difficult in respect to the financing of drugs that are used off-label, novel therapeutics, and in rare cancers. In response to the growing needs for selection of the most valuable medical technologies that will also stay within a limited budget, some countries have designed mechanisms that are effective in describing

the added value by assessing the efficacy, toxicity and cost of anti-cancer drugs. They initiate the discussion on optimization of value in cancer care.

Key words: clinical benefit significance, health technology assessment, drug off-label use evaluation, MediScore, Cancer Drugs Fund, anti-cancer drug reimbursement, early access

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, 1: 1–8

Wprowadzenie

Dokładne określenie wielkości korzyści terapeutycznych oferowanych w związku ze stosowaniem nowych leków przeciwnowotworowych — na etapie prób klinicznych — jest często trudne. W szczególności jest ono obarczone znacznym poziomem niepewności, jeśli dotyczy niestandardowych sytuacji klinicznych, chorych z rzadkimi typami nowotworów oraz zastosowania leków poza wskazaniami rejestracyjnymi. Zasadniczą przesłanką do finansowania technologii medycznych ze środków publicznych jest w takich przypadkach kliniczna istotność terapeutyczna w sytuacjach, gdy nie dysponujemy innymi możliwościami leczenia chorego. Jednocześnie ustalenie dla określonego wskazania progu istotności klinicznej i ilościowe określenie korzyści terapeutycznej uzyskiwanej przez chorego stanowi trudne wyzwanie dla instytucji nadzorujących system ochrony zdrowia. Wyzwanie to przybrało na znaczeniu w ostatnich latach, w których obserwujemy eskalację kosztów leków ukierunkowanych molekularnie. W konsekwencji rosną oczekiwania płatników odpowiedzialnych za finansowanie świadczeń zdrowotnych oraz środowiska klinicznego.

W celu szczegółowego weryfikowania wartości dodanej oferowanej przez nowy lek w większości państw dokonuje się obecnie czasochłonnego procesu oceny technologii medycznej przez specjalnie powołane agencje rządowe. Wiążące się z tym procesem opóźnienie w dostępie chorych do skutecznego leczenia stwarza potrzebę wdrożenia mechanizmu wczesnego dostępu. W celu zoptymalizowania procesu decyzyjnego niektóre państwa wprowadziły narzędzia wspierające podejmowanie decyzji refundacyjnych w takich sytuacjach. Wypracowane w tych krajach w ramach dialogu społecznego transparentne procedury ułatwiają w istotny sposób zarządzanie środkami publicznymi przeznaczonymi na leczenie przeciwnowotworowe, minimalizując ryzyko związane ze sfinansowaniem terapii o wątpliwej skuteczności lub nieopartej dowodami naukowymi. Przykładem takich rozwiązań są *Scoring Tool* stosowany w Wielkiej Brytanii oraz *MediScore* wykorzystywany w Szwajcarii. Zastosowanie tego typu narzędzi w publicznym sektorze ochrony zdrowia stanowi jednocześnie trudną próbę obiektywizacji oceny wielkości dodatkowej korzyści terapeutycznej oferowanej przez nową technologię.

Wytyczne amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

W badaniach klinicznych u chorych na nowotwory pojedyncze leki lub nowe schematy chemioterapii są najczęściej oceniane u chorych ściśle dobranych pod względem typu histologicznego i charakterystyki klinicznej, co jest często przyczyną trudności w powtórzeniu wyników w ogólnej populacji. Trudności te dotyczą w szczególności poprawy wskaźników przeżycia.

W celu dostosowania wyników uzyskiwanych w badaniach do warunków praktyki klinicznej Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) podjęło prace nad wytycznymi definiującymi klinicznie istotną korzyść terapeutyczną w odniesieniu do czterech rodzajów nowotworu. W 2013 roku Komitet ds. Badań nad Nowotworami (*Cancer Research Committee*) ASCO opracował wytyczne, które określają istotne klinicznie wyniki badań (istotna poprawa czasu przeżycia i/lub istotna poprawa jakości życia) [1].

Wielkość korzyści terapeutycznej, którą można uznać za klinicznie istotną, wywołała długą dyskusję podczas opracowywania dokumentu przez ekspertów ASCO (zwłaszcza w odniesieniu do raka piersi). Za kluczowy punkt końcowy uznano czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), jakkolwiek podkreślono również znaczenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) u chorych z nowotworami, które często wywołują objawy związane z chorobą postępującą — przykładem są bolesne przerzuty w kościach, gdzie znamienne wydłużenie PFS może zapewnić znaczące łagodzenie dolegliwości i lepszą jakość życia. W wytycznych eksperci ASCO skupili się na chorych z chorobą uogólnioną, otrzymujących leczenie systemowe pierwszej linii. Wartość ryzyka względnego $\leq 0,8$ — odpowiadającą zwiększeniu mediany OS przynajmniej o 2,5–6 miesięcy, w zależności od kontekstu klinicznego — uznano dla większości nowotworów za minimalną klinicznie istotną dodatkową korzyść terapeutyczną względem aktualnego standardu. Akceptowany jest niewielki wzrost toksyczności leczenia towarzyszący dodatkowym korzyściom oferowanym przez nowe metody leczenia w porównaniu z obowiązującym standardem. Jednak nowe schematy leczenia wykazujące istotny wzrost toksyczności powinny oferować największy dodatkowy zysk zdrowotny w za-

Tabela 1. Rekomendowane przez ASCO minimalne wartości istotnych klinicznie korzyści terapeutycznych w zakresie OS i PFS

Nowotwór	Populacja chorych	Aktualnie osiągnięta mediana OS (miesiące)	Pierwszorzędowy punkt końcowy		Drugorzędowy punkt końcowy	
			Istotna klinicznie poprawa OS (miesiące)	Oczekiwane ryzyko względne (HR)	Oczekiwana poprawa wskaźnika przeżycia 1-rocznego (%) względem obecnego	Istotna klinicznie poprawa PFS (miesiące)
Rak trzustki	Chorzy kwalifikowanie obecnie do leczenia schematem FOLFIRINOX	10–11	4–5	0,67–0,69	48→63	4–5
Rak trzustki	Chorzy kwalifikowanie obecnie do leczenia gemcytabiną skojarzoną z nab-paklitakselem	8–9	3–4	0,6–0,75	35→50	3–4
Rak płuca	Rak niepłaskonabłonkowy	13	3,25–4	0,76–0,8	53→61	4
Rak płuca	Rak płaskonabłonkowy	10	2,5–3	0,77–0,8	44→53	3
Rak piersi	Potrójnie negatywny przerzutowy rak piersi wcześniej nieleczony	18	4,5–6	0,75–0,8	63→71	4
Rak jelita grubego	Chorzy nie kwalifikują się do standardowej II lub III linii terapii lub chorzy, u których wystąpiła progresja choroby po wszystkich wcześniejszych terapiach	4–6	3–5	0,67	25→35	3–5

ASCO (American Society of Clinical Oncology) — Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; HR (hazard ratio) — ryzyko względne; OS (overall survival) — czas przeżycia całkowitego; PFS (progression-free survival) — czas przeżycia wolnego od progresji

kresie OS, aby wyniki badań zostały uznane za istotne klinicznie (tab. 1).

Eksperti ASCO podkreślili, iż postęp w zakresie poprawy czasu przeżycia chorych będzie wymagał w najbliższej przyszłości dłuższej obserwacji chorych i wykluczenia ewentualnego wpływu leczenia stosowanego po zakończeniu badania. Zwrócono również uwagę na potrzebę wiarygodnej oceny wpływu nowych technologii na przeżycie chorych w związku z coraz bardziej powszechnymi badaniami klinicznymi dopuszczającymi przechodzenie chorych po progresji choroby z ramienia kontrolnego do ramienia eksperymentalnego (crossover study). Mimo że kluczowym celem opracowania wytycznych ASCO był przede wszystkim rozwój dobrze zaprojektowanych badań klinicznych III fazy ukierunkowanych na wykazanie istotnych klinicznie korzyści dla chorych, to znalazły one zastosowanie również w procesie podejmowania decyzji refundacyjnych (np. finansowanie leków stosowanych poza wskazaniami rejestracyjnymi — *off label* — w Szwajcarii).

W ślad za ASCO w 2013 roku Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*) rozpoczęło działania, których celem jest opracowanie skali kompleksowej oceny leku na podstawie przewidywanej korzyści terapeutycznej (*Clinical Benefit Scale*) [2]. Zapowiadane przez ESMO potencjalne korzyści płynące z wprowadzenia nowego narzędzia oceny obejmują zmniejszenie ryzyka nadinterpretacji wyników badań klinicznych, optymalizację wykorzystania zasobów w onkologii oraz możliwość wspierania decyzji refundacyjnych w publicznych systemach ochrony zdrowia. Prezentacja wstępnych wyników prac wskazuje, że szczególnej ocenie będą poddawane: wartości median oraz względnego ryzyka OS i PFS, odsetek wieloletnich przeżyć, wskaźnik odpowiedzi (RR, *response rate*), rokowanie dla danego stanu klinicznego, jakość życia chorych, toksyczność ocenianego leku [3]. Aktualnie trwają dalsze prace ekspertów ESMO nad rozwojem tego narzędzia.

Ocena korzyści w przypadku leków przeciwnowotworowych stosowanych we wskazaniach niezarejestrowanych

Dokładne określenie wielkości korzyści terapeutycznych związanych ze stosowaniem leków poza wskazaniami rejestracyjnymi jest bardzo często trudne i obarczone znacznym poziomem niepewności. Kluczową przesłanką do refundacji w takich przypadkach jest istotna klinicznie korzyść terapeutyczna oferowana chorym, dla których nie dysponujemy innymi opcjami leczenia. Jednocześnie ustalenie progu istotności klinicznej i ilościowe określenie (kwantyfikacja) korzyści terapeutycznej uzyskiwanej przez chorego stanowią trudne wyzwania dla instytucji odpowiedzialnych za funkcjonowanie systemu ochrony zdrowia. Przykładem narzędzia wspierającego podejmowanie decyzji refundacyjnych w takich sytuacjach jest *MediScore*, wprowadzony przez *Helsana Group* (największy płatnik w obszarze świadczeń zdrowotnych w Szwajcarii) [4]. W toku współpracy rządu z ubezpieczycielami i sektorem farmaceutycznym wypracowano specjalny algorytm, który obecnie wykorzystuje się w ocenie korzyści terapeutycznych związanych z wnioskowanymi metodami leczenia. Jeżeli terapia jest efektywna, to może być refundowana mimo braku wskazania rejestracyjnego. Podstawą podejmowanych decyzji jest wykorzystanie zasad medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence based medicine*).

Regulacje prawne wprowadzone w Szwajcarii oparto na zasadzie proporcjonalności poziomu odpłatności do wielkości przewidywanej korzyści terapeutycznej. Specjaliści z *Helsana Group* dokonują oceny korzyści terapeutycznych za pomocą *MediScore* dla leków stosowanych *off label* przed rozpoczęciem postępowania. Progi istotności klinicznej kluczowych punktów końcowych (OS i PFS) oparto na wytycznych ASCO z 2013 roku [1].

Opracowany w 2011 roku przez specjalistów z *Helsana Group* algorytm dąży do uzyskania obiektywności, transparentności i weryfikowalności podejmowanych decyzji. Zasadnicze znaczenie ma uzyskanie znaczącej korzyści terapeutycznej. Pod uwagę brana jest również jakość dowodów (tab. 2). Algorytm *MediScore* umożliwia uwzględnienie oczekiwanych u chorego indywidualnych korzyści klinicznych również na podstawie dowodów

Tabela 2. Punktacja korzyści terapeutycznych i jakości dowodów naukowych używana względem leków stosowanych *off label* w Szwajcarii (*MediScore*)

MediScore	
Jakość danych	Do 9 pkt
Poziom dowodów naukowych (<i>evidence level</i>)	
Istotność statystyczna (wartość p)	
Jakość czasopisma, w którym opublikowano wyniki	
Skuteczność leku	Do 13 pkt
OS, PFS, RR	
Klinicznie istotne korzyści terapeutyczne (zgodnie z wytycznymi ASCO)	
Zdarzenia niepożądane	Do 5 pkt
Całkowita maksymalna liczba punktów	27 pkt

OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji; RR (*response rate*) — wskaźnik odpowiedzi; ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) — Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

naukowych niższego poziomu, a więc z poszanowaniem zasad etycznych, co podkreślają jego autorzy [5].

Ocena według *MediScore* pozwala zakwalifikować lek do jednej z czterech kategorii: A, B, C i D (tab. 3). Poszczególne kategorie oceny leku są określane ilościowo według wytycznych ASCO i ESMO. Pod względem ilościowym ocenia się również bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane) leku, który ma być finansowany w ramach ubezpieczenia.

Kategorie A i B wskazują na możliwość uzyskania przez chorego większych korzyści terapeutycznych. Kategoria C odpowiada wątpliwej korzyści terapeutycznej wykazanej w badaniach, ale możliwej do uzyskania w indywidualnym przypadku. Kategoria D wskazuje na brak dowodów na uzyskanie oczekiwanej korzyści klinicznej.

System *MediScore* wykorzystuje przegląd doniesień naukowych, dzięki któremu przypisanie leku do kategorii A lub B gwarantuje odpowiednią refundację, kategoria C oznacza refundację pod warunkiem uzyskania u chorego oczekiwanych korzyści klinicznych (w przypadku ich braku producent finansuje koszt leku). W przypadku leku kategorii C płatnik proponuje

Tabela 3. *MediScore* — klasyfikacja leków ze względu na oferowaną chorym korzyść terapeutyczną

Całkowita liczba punktów	Kategoria	Korzyść terapeutyczna	Refundacja
20–27	A	Wysoka	Tak
13–19	B	Znacząca	Tak
6–12	C	Niska	Płacenie za efekt leczenia (P4P)
0–5	D	Minimalna	Nie

P4P (*Pay for Performance*) — płacenie za efekt leczenia

producentowi zawarcie odpowiedniej umowy podziału ryzyka, w ramach której zdefiniowana zostaje oczekiwana korzyść terapeutyczna.

W przypadku opublikowania nowych dowodów naukowych wnoszących istotne informacje możliwa jest zmiana kategorii przypisanej lekowi na wyższą lub niższą.

W latach 2012–2013 około 81% wniosków ocenionych algorytmem *MediScore* rozpatrzono pozytywnie — 40% wnioskowanych leków uzyskało kategorię A, a 36% zaliczono do kategorii B. Kategorię C ustalono dla 18% leków, a 1% leków zaliczono do kategorii D. Odrzucono 5% wniosków z powodu dostępności alternatywnych opcji leczenia. Wśród terapii, którym przypisano kategorię C, ubezpieczyciel sfinansował jedynie 25% wniosków w związku z faktem, że w pozostałych przypadkach chorzy nie uzyskiwali oczekiwanej korzyści terapeutycznej [6].

Wprowadzony w Szwajcarii system stanowi przykład rozwiązania optymalizującego podejmowanie decyzji refundacyjnych w odniesieniu do leków stosowanych *off label* u ciężko chorych oraz zapewnia dostępność do refundowanych, innowacyjnych terapii, które mogą zaoferować istotną klinicznie korzyść terapeutyczną. Mechanizm ten pozwala na szybką, powtarzalną i jednocześnie transparentną ocenę.

Ocena korzyści terapeutycznej leków przeciwnowotworowych w Wielkiej Brytanii

Za systemową ocenę wartości dodanej oferowanej przez nowe technologie medyczne odpowiedzialny w Wielkiej Brytanii jest *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Standardowo przeprowadza on ocenę kliniczną i ekonomiczną wnioskowanego przez producenta produktu leczniczego, rekomendując następnie jego finansowanie lub wydając negatywną opinię w przypadku niepotwierdzonej skuteczności leku lub braku efektywności kosztowej. Jednak leki przeciwnowotworowe, które nie uzyskują pozytywnej opinii w NICE z powodu braku efektywności kosztowej, pod pewnymi warunkami mogą być finansowane w ramach specjalnej procedury i są dostępne dla chorych. Dotyczy to również wskazań niezarejestrowanych dla tych leków. Publiczny system ochrony zdrowia w Wielkiej Brytanii przewiduje także możliwość zgód indywidualnych płatnika (*National Health System — England*) na sfinansowanie określonego choremu leku przeciwnowotworowego, który nie został jeszcze oceniony przez NICE, co umożliwia chorym na nowotwory dostępność do wybranych i wartościowych leków jeszcze przed zakończeniem długotrwałego procesu oceny technologii medycznej prowadzonego przez NICE.

Udostępnianie chorym na nowotwory innowacyjnego leczenia w ramach wyodrębnionego budżetu (CDF, *Cancer Drugs Fund*) bazuje na procedurze składania indywidualnych wniosków o sfinansowanie niestandardowego leczenia oraz prowadzeniu odrębnego wykazu terapii lekowych. Panel ekspercki CDF ocenia wartość dodaną wnioskowanej technologii względem aktualnego standardu postępowania, z uwzględnieniem siły i jakości dowodów naukowych, wskazujących na skuteczność kliniczną. Wykaz CDF dla większości leków definiuje również kluczowe kryteria, które chory powinien spełniać, aby zostać zakwalifikowanym do leczenia.

W procesie oceny nowego leku, o którego finansowanie aplikują ośrodki onkologiczne, wykorzystywane jest narzędzie ewaluacyjne (*Scoring Tool*), za pomocą którego płatnik brytyjski ocenia ilościowo potencjalną dodatkową korzyść kliniczną nowej technologii [7]. U podstawy decyzji o umieszczeniu leku na wykazie CDF leży całkowita liczba punktów przyznawanych zgodnie ze specjalnie opracowanym do tego algorytmem (*CDF Prioritisation Tool*). Ocena taka musi być przeprowadzona dla każdego wnioskowanego leku lub wskazania. Punkty przyznawane są w kilku kategoriach, odnoszących się między innymi do:

- siły i jakości dowodów naukowych;
- korzyści terapeutycznych związanych z poprawą czasu przeżycia i jakości życia;
- profilu bezpieczeństwa;
- kosztu terapii.

W zależności od wielkości poprawy czasu przeżycia chorego względem aktualnego standardu leczenia lekowi przyznawana jest określona liczba punktów (tab. 4). Jeżeli oferowana dodatkowa korzyść terapeutyczna w zakresie mediany PFS oraz czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*) i czasu do progresji (TTP, *time to progression*) lub OS jest mniejsza niż 2 miesiące, to oceniany lek nie uzyskuje żadnych punktów. Oznacza to, że poprawa czasu przeżycia chorego mniejsza niż 2 miesiące jest uznawana przez CDF za poprawę o niskiej istotności klinicznej. Najwyższą liczbę punktów (7 pkt) uzyskują leki oferujące poprawę mediany przeżycia o nie mniej niż 12 miesięcy. Dane pochodzące z badania II fazy są akceptowane jedynie w przypadku nowotworów o niewielkiej częstotliwości występowania, podgrup chorych stanowiących niewielką część ogólnej populacji lub chorych z oporną/nawrotową chorobą w sytuacji niewielkiego prawdopodobieństwa przeprowadzenia badania fazy III z powodu rzadkości badanego stanu klinicznego.

W przypadku danych dotyczących PFS pochodzących jedynie z badania II fazy algorytm przyznaje lekowi jedynie połowę punktów przewidzianych dla danego zakresu wyniku. W przypadku danych dotyczących OS pochodzących z badania II fazy algorytm nie przyznaje żadnych punktów, uznając taki dowód naukowy za

Tabela 4. Ilościowa ocena dodatkowej korzyści terapeutycznej w zakresie PFS i OS w procesie oceny leku w CDF

Wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS lub DFS, lub TTP)		Wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS)	
Zakres wyniku	Punktacja	Zakres wyniku	Punktacja
< 2 miesięcy	0	< 2 miesięcy	0
2–3 miesięcy	2	2– 3 miesięcy	2
4–5 miesięcy	3	4–5 miesięcy	3
6–7 miesięcy	4	6–7 miesięcy	4
8–9 miesięcy	5	8–9 miesięcy	5
10–11 miesięcy	6	10–11 miesięcy	6
12–13 miesięcy	7	12–13 miesięcy	7
14–15 miesięcy	8	14–15 miesięcy	8
16–17 miesięcy	9	16–17 miesięcy	9
18–19 miesięcy	10	18–19 miesięcy	10
20–21 miesięcy	11	20–21 miesięcy	11
22–23 miesięcy	12	22–23 miesięcy	12
≥ 24 miesięcy	13	≥ 24 miesięcy	13

PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji; DFS (*disease-free survival*) — czas przeżycia wolnego od choroby; TTP (*time to progression*) — czas do progresji; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; CDF (*Cancer Drugs Fund*) — fundusz leków przeciwnowotworowych

Tabela 5. Ilościowa ocena dodatkowej korzyści terapeutycznej w zakresie poprawy jakości życia chorego w procesie oceny leku w CDF

Kryterium	Punktacja
Istnieją opublikowane dowody naukowe na całkowitą, istotną poprawę QoL mierzonej zwalidowanym narzędziem	2
Mierzalne dowody naukowe na istotną poprawę niektórych aspektów QoL mierzonej zwalidowanym narzędziem lub dowody na brak pogorszenia QoL, lub wiarygodne dowody na znaczącą poprawę QoL, której nie zmierzono zwalidowanym narzędziem (np. klinicznie istotna redukcja liczby transfuzji krwi)	1
Niskiej jakości dowody naukowe lub brak dowodów na poprawę QoL, lub brak w badaniach danych dotyczących wpływu leku na QoL	0
Istnieją jasne dowody na istotne pogorszenie QoL, jednak pomiaru QoL nie przeprowadzano z użyciem zwalidowanego narzędzia (np. klinicznie istotny wzrost liczby incydentów gorączki neutropenicznej)	–1
Istnieją opublikowane dowody naukowe na pogorszenie QoL, której pomiaru dokonywano z użyciem zwalidowanego narzędzia	–2

QoL (*quality of life*) — jakość życia; CDF (*Cancer Drugs Fund*) — fundusz leków przeciwnowotworowych

niewystarczający. Dane pochodzące z badania fazy I nie są uwzględniane. Sumaryczna wartość punktowa, jaką może uzyskać oceniany lek, może być odnotowana z dokładnością do jednego miejsca po przecinku.

Oprócz wyników w zakresie poprawy przeżycia chorych ocenie podlega poprawa/pogorszenie jakości życia (QoL, *quality of life*) oceniana w badaniach klinicznych. Przyznawana w tej kategorii wartość punktowa zależy również od walidacji narzędzia, którym dokonywano pomiaru QoL, oraz jakości dowodów naukowych. W przypadku istnienia dowodów na pogorszenie QoL oceniana technologia uzyskuje punkty ujemne (tab. 5).

W ramach *Scoring Tool* oceniany ilościowo jest również profil bezpieczeństwa leku (tab. 6). W przypadku wyższej toksyczności leku ocenianego względem aktualnego standardu postępowania dana technologia uzyskuje punkty ujemne.

Przed wpisaniem do wykazu CDF pod uwagę brane są również aspekty ekonomiczne związane z lekiem — odpowiednio punktowany jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, *quality adjusted life year*) lub — w przypadku braku takich danych — koszt terapii (tab. 7). System najbardziej promuje technologie, w przypadku których koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza 30 000 funtów oraz

Tabela 6. Ilościowa ocena dodatkowej korzyści terapeutycznej w zakresie poprawy bezpieczeństwa terapii w procesie oceny leku w CDF

Kryterium	Punktacja
Znacząca poprawa	2
Poprawa	1
Toksyczność równorzędna	0
Pogorszenie	-1
Znaczące pogorszenie	-2

CDF (Cancer Drugs Fund) — fundusz leków przeciwnowotworowych

Tabela 7. Ilościowa ocena aspektów ekonomicznych leku w procesie oceny przez CDF

Efektywność kosztowa (koszt uzyskania dodatkowego QALY)*	Punktacja
30 000–40 000 £	2
40 000–50 000 £	1
50 000–60 000 £	0
60 000–80 000 £	-1
> 80 000 £	-2
Koszt terapii**	Punktacja
Wyższa skuteczność i niższy koszt względem aktualnego standardu postępowania	3
„Nie gorsza” skuteczność (<i>non-inferior</i>) i generuje oszczędności względem aktualnego standardu postępowania	2
„Nie gorsza” skuteczność (<i>non-inferior</i>), nie generuje oszczędności względem aktualnego standardu postępowania, ale wykazano inne korzyści dla chorych (np. niższa toksyczność, podanie doustne)	1
Wyższy koszt względem aktualnego standardu postępowania	0

*Koszt per QALY uwzględniany jest wyłącznie wówczas, gdy został oszacowany przez NICE; **punkty za koszt terapii przyznawane są wyłącznie w sytuacji, kiedy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie został oszacowany przez NICE; CDF (Cancer Drugs Fund) — fundusz leków przeciwnowotworowych; QALY (*quality adjusted life year*) — rok życia skorygowany o jakość

technologie oferujące wyższą skuteczność przy koszcie niższym względem aktualnego standardu postępowania. Na potrzeby oceny aspektów ekonomicznych danego leku CDF odwołuje się do kosztów uzyskania QALY oszacowanych przez NICE. W sytuacji nieoszacowania przez NICE efektywności kosztowej dodatkowe punkty mogą być przyznane, gdy nowa technologia generuje oszczędności względem aktualnego standardu postępowania.

Lek może być ujęty na wykazie lub z niego usunięty w zależności od uzyskanej w ramach algorytmu całkowitej

Tabela 8. Punktacja siły dowodów naukowych oraz stopnia niezaspokojonej potrzeby medycznej w procesie oceny leku w CDF

Stopień niezaspokojonej potrzeby leczniczej	Punktacja
Brak alternatywy terapeutycznej*	3
Istnieje aktywna alternatywa terapeutyczna	0
Siła dowodów naukowych	Punktacja
Opublikowane dwa lub więcej wysokiej jakości badania III fazy	A
Opublikowane jedno wysokiej jakości badanie III fazy	B
Opublikowane porównawcze badanie II fazy	C
Opublikowane nieporównawcze badanie II fazy	D
Nieopublikowane dane (dostępne jedynie streszczenie zjazdowe)**	U1
Nieopublikowane dane (dostępne jedynie streszczenie zjazdowe)***	U2

*Jeśli pomimo braku alternatywy terapeutycznej oferowana korzyść w zakresie PFS i OS jest mniejsza niż 2 miesiące, punktacja wynosi 0; **zastosowano właściwą metodologię, abstrakt zaprezentowano na zjeździe międzynarodowym; ***zastosowano niewłaściwą metodologię i/lub abstrakt nie został zaprezentowany na zjeździe międzynarodowym

tej punktacji, z uwzględnieniem możliwości płatniczych CDF. W przypadku, gdy dwie porównywane interwencje otrzymają tę samą liczbę punktów, pod uwagę brany jest względny koszt terapii.

System bazujący na narzędziu *Scoring Tool* w szczególności sposób weryfikuje siłę dowodów naukowych (tab. 8). Najwyżej punktowane są technologie, w przypadku których opublikowano przynajmniej dwa wysokiej jakości badania III fazy z randomizacją. Najniższą kategorię otrzymują technologie, dla których dowody naukowe opublikowano jedynie w formie doniesienia zjazdowego, przy czym istotny jest również fakt zastosowania właściwej metodologii oraz przedstawienia doniesienia podczas konferencji międzynarodowej.

Dodatkowo algorytm punktuje stopień niezaspokojonej potrzeby klinicznej, istotnie promując technologie, dla których brak jest właściwej alternatywy terapeutycznej (tab. 8). Należy jednak podkreślić, że jeśli pomimo braku alternatywy terapeutycznej oferowana korzyść w zakresie mediany PFS i OS jest mniejsza niż 2 miesiące, przyznawana punktacja wynosi 0. Podsumowując, leki, dla których ośrodek kliniczny, wnioskujący o finansowanie nie przedstawił płatnikowi wystarczająco silnych dowodów naukowych, oraz leki, dla których istnieje alternatywa terapeutyczna, mają znacznie mniejsze szanse na refundację.

Prostota i funkcjonalność algorytmu spowodowała, że stał się on skutecznym narzędziem do szybkiej oceny wartości dodanej leków niefinansowanych standardowo przez płatnika.

Podsumowanie

Problem wyznaczenia progu istotności klinicznej dla korzyści oferowanej przez lek przeciwnowotworowy stanowi trudne wyzwanie zarówno dla ekspertów klinicznych, jak i instytucji nadzorujących funkcjonowanie systemu ochrony zdrowia. Jednak wraz z rosnącą liczbą nowych, wysokokosztowych technologii, oferujących chorym niewielkie korzyści terapeutyczne, towarzystwa naukowe i instytucje odpowiedzialne za finansowanie leczenia poszukują rozwiązań umożliwiających transparentny wybór metod o największej wartości dodanej.

Większość zaleceń postępowania terapeutycznego w chorobach nowotworowych rutynowo cytują poziom istotności statystycznej wyników przeprowadzonych badań, jednak rzadko odnoszą się one do zakresu oczekiwanej korzyści klinicznej. W sytuacji braku powszechnie przyjętego standardu dla raportowania zakresu korzyści klinicznej oferowanej chorym przez nową technologię zdarzało się, że niektóre metody leczenia z niewielką dodatkową — aczkolwiek istotną statystycznie — korzyścią terapeutyczną w zakresie OS lub PFS były prezentowane jako przełomowe [2]. Mając na względzie, iż publiczna debata wokół kwestii istotności klinicznej efektu zdrowotnego uzyskiwanego przez chorych wielokrotnie wzbudzała liczne kontrowersje i wskazywała na rozbieżne opinie ekspertów, wytyczne ASCO — określające minimalną korzyść terapeutyczną uznaną za istotną klinicznie — stały się w niektórych krajach płaszczyzną do porozumienia wszystkich interesariuszy systemu ochrony zdrowia, zainteresowanych rozwiązaniem problemu wczesnego dostępu chorych do najbardziej wartościowych terapii przeciwnowotworowych.

Wprowadzenie rozwiązań systemowych opartych na wykorzystaniu narzędzi w rodzaju *MediScore* lub *Scoring Tool* przyczyniło się do skutecznej optymalizacji podejmowania decyzji refundacyjnych w obszarze najbardziej wartościowych metod leczenia przeciwnowotworowego oraz skrócenia czasu oczekiwania chorych na to leczenie. Jednocześnie warto zauważyć, że opracowana przez ekspertów metodologia może znaleźć potencjalnie zastosowanie również w sytuacjach stanowiących trudne wyzwanie dla procesu ustalania ceny produktu leczniczego adekwatnej do oferowanych korzyści terapeutycznych (*fair pricing*). Aktualnie

w Polsce w procedurze ustalania ceny leku, który nie posiada refundowanego odpowiednika, istotną rolę odgrywa oszacowana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) tzw. cena progowa (wartość progowa ceny leku, przy której stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych nie jest wyższy od progu efektywności kosztowej, wynoszącego obecnie około 111 000 PLN). Należy jednak podkreślić, że oszacowanie ceny progowej na podstawie QALY staje się problematyczne w sytuacji, kiedy odpowiednich badań nie przeprowadzono lub — mimo ich przeprowadzenia — brak jest ostatecznych danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych. Wyniki są obarczone błędem również w przypadku porównania jakości życia chorych, ocenianej w badaniach różnymi metodami [8]. Wobec coraz częstszego zjawiska rejestrowania nowych leków przeciwnowotworowych na relatywnie wczesnym etapie prób klinicznych i na podstawie pozytywnych danych dotyczących surogatów wykorzystanie dodatkowych narzędzi oceny może zoptymalizować finansowanie tych leków. Opisane w niniejszym opracowaniu rozwiązania systemowe oceniają i określają ilościowo zarówno poziom dowodów naukowych, istotność statystyczną, jak i jakość czasopisma, w którym opublikowano dane. Doświadczenia płatnika brytyjskiego oraz szwajcarskiego związane z implementacją tego typu rozwiązań wskazują na znaczącą poprawę dostępności chorych do najbardziej wartościowych technologii oraz mniejsze ryzyko refundowania nowych opcji terapeutycznych o niewielkiej istotności klinicznej lub posiadających wątpliwą jakość uzasadnienia naukowego.

Piśmiennictwo

1. Ellis M.L., Bernstein D.S., Voest E.E. i wsp. American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes. <http://jco.ascopubs.org/content/early/2014/03/14/JCO.2013.53.8009.full.pdf+html>.
2. ESMO clinical benefit scale: project background and overview. European Society for Medical Oncology <http://www.esmo.org/content/download/16414/287782/file/ESMO-Clinical-Benefit-Scale.pdf>.
3. <http://www.pharmafile.com/news/189102/value-tops-agenda-asco-cancer-conference>
4. Seiler B. Benefit assessment with MediScore as an example of a multi-party collaboration in off-label use. Prezentacja podczas posiedzenia Parlamentarnego Zespołu ds. Onkologii — 28 maja 2014 r. http://www.sejm.gov.pl/sejm7.nsf/transmisje_arch.xsp#333E98B-87B3E0A83C1257CD60037161A.
5. http://www.bag.admin.ch/evaluation/01759/02074/13897/index.html?lang=de&download=NHZLpZeg7t,lnp6l0NTU042l2Z6ln1acy4Zn4Z2qZpn02Yuq2Z6gpJCLe396fWym162epYbg2c_jJkbnKSn6A--.
6. <http://meetinglibrary.asco.org/content/128351-144>.
7. <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/11/sop-cdf-1114.pdf>.
8. Färkkilä N., Sintonen H., Saarto T. Health-related quality of life in colorectal cancer. *Colorectal Disease* 2013; 15: e215–e222.